

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 953**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2005 E 05746905 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 1796676**

54 Título: **Administración transdérmica de ficotoxinas**

30 Prioridad:

07.05.2004 US 569112 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.05.2016

73 Titular/es:

**PHYTOTOX LIMITED (100.0%)
COX HALLETT WILKINSON MILNER HOUSE, 18
PARLIAMENT STREET
HAMILTON HM12, BM**

72 Inventor/es:

WILSON, NESTOR ANTONIO LAGOS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 568 953 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Administración transdérmica de ficotoxinas

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a la administración transdérmica de composiciones farmacéuticas que contienen una mezcla de gonyautoxina 2 y gonyautoxina 3 y a los usos de las mismas para bloquear la transmisión neuronal. Más específicamente, la invención se refiere a métodos para la administración transdérmica de una mezcla de gonyautoxina 2 y gonyautoxina 3 para bloquear transmisiones neuronales y a composiciones y productos para facilitar la administración transdérmica.

Antecedentes de la invención

10 La intoxicación paralizante por moluscos (IPM) resulta de una mezcla de ficotoxinas que se unen de manera reversible a un sitio de receptor en el canal de sodio regulado por voltaje que se encuentra en células excitables. El principal síntoma clínico es una enfermedad paralizante aguda. Las ficotoxinas o toxinas de algas se producen por algas microscópicas del plancton. Estas toxinas se acumulan en animales filtradores tales como los bivalvos. El consumo de moluscos contaminados con ficotoxinas da como resultado seis enfermedades en seres humanos: IPM, 15 intoxicación diarreica por moluscos (IDM), intoxicación amnésica por moluscos (IAM), intoxicación neurotóxica por moluscos (INM), intoxicación de tipo ciguatera (IC) e intoxicación por cianobacterias (ICN).

20 Las ficotoxinas que producen IPM tienen una estructura común de 3,4,6-trialquil-tetrahidropurina. Se han descrito veintiséis ficotoxinas que se producen de manera natural. Estas ficotoxinas son compuestos no proteicos, de bajo peso molecular de entre 289 y 450 Dalton. Las gonyautoxinas (GTX) son las más abundantes de estas ficotoxinas que se encuentran en un extracto de moluscos que aparecen en más del 80% del contenido en toxina total.

25 La alta toxicidad de estas ficotoxinas se debe a la unión reversible a un sitio de receptor en el canal de sodio regulado por voltaje en células excitables, bloqueando así el flujo de entrada de iones de sodio e impidiendo que las células nerviosas y musculares produzcan potenciales de acción, bloqueando así la transmisión neuronal y provocando la muerte en mamíferos mediante parada respiratoria y choque cardiovascular. La aplicación de 30 pequeñas cantidades de estas ficotoxinas puede producir una parálisis flácida del músculo estriado durante periodos que dependen de la dosis.

30 La presencia de arrugas en el cuello y la cara de las personas se considera un efecto estético negativo por grupos sociales. Estas marcas reflejan el envejecimiento facial y aumentan la percepción subjetiva de la edad de las personas. Desde los comienzos de la civilización, se han usado compuestos químicos naturales o sintéticos y se han desarrollado procedimientos (es decir, cirugía plástica) para aliviar este problema. Por ejemplo, los cirujanos plásticos y los centros de estética han estado experimentando con, y usando, la toxina botulínica A como 35 preparación farmacéutica que produce rejuvenecimiento facial al eliminar arrugas de la cara. La toxina botulínica A es una neurotoxina que actúa mediante quimiodenervación, o bloqueando la liberación presináptica del neurotransmisor acetilcolina en las uniones neuromusculares, interfiriendo así en la transmisión neuromuscular, paralizando el músculo e impidiendo su contracción durante un periodo de hasta 4 meses. Aplicada localmente en la 40 cara de las personas, su efecto es un rejuvenecimiento facial que aparece en el plazo de 5-7 días después de aplicarse la toxina. El rejuvenecimiento facial de una dosis de toxina botulínica A tiene normalmente una duración de aproximadamente 4 meses. Se ha usado la toxina botulínica A para el tratamiento de enfermedades asociadas con espasmos musculares, distonía focal, relajación del esfínter (acalasia y fisura anal), hiperhidrosis y relajación de la vejiga urinaria.

45 Aunque la toxina botulínica A es eficaz como rejuvenecedor facial, es una enzima que es intrínsecamente inestable. Esta inestabilidad hace que su uso y manejo sean problemáticos. De hecho, requiere congelación antes de su uso, y debe usarse en el plazo de cuatro horas desde la apertura del envase. Debido a que es una enzima, la toxina botulínica A también genera anticuerpos que impiden su uso en inyecciones consecutivas y puede inducir una respuesta alérgica. Además, sus resultados se retrasan 5-7 días, lo que es indeseable para pacientes que quieren un resultado inmediato. Otro problema de la toxina botulínica A es que deja un aspecto jaspeado cuando se usa como rejuvenecedor facial. Por consiguiente, existe la necesidad de un rejuvenecedor facial que sea estable, de acción rápida, que proporcione un aspecto más natural y que no sea una enzima.

50 La administración de fármacos a través de la piel proporciona muchas ventajas; principalmente, tal medio de administración es una manera cómoda, conveniente y no invasiva de administrar fármacos. Se evitan las tasas de absorción y el metabolismo variables que se encuentra en el tratamiento, y también se eliminan otras inconveniencias intrínsecas, por ejemplo, irritación gastrointestinal y similares. La administración transdérmica de fármacos también hace posible un alto grado de control sobre las concentraciones en sangre de cualquier fármaco particular.

La piel es una membrana estructuralmente compleja, relativamente gruesa. Las moléculas que se desplazan desde el entorno al interior y a través de la piel intacta deben penetrar en primer lugar en el estrato córneo y cualquier material sobre su superficie. Deben penetrar entonces la epidermis viable, la dermis papilar y las paredes capilares al interior del torrente sanguíneo o los canales linfáticos. Para absorberse así, las moléculas deben superar una resistencia a la penetración diferente en cada tipo de tejido. El transporte a través de la membrana de la piel es por tanto un fenómeno complejo. Sin embargo, son las células del estrato córneo (la capa externa de la epidermis), las que presentan la barrera primaria a la absorción de composiciones tópicas o fármacos administrados por vía transdérmica. El estrato córneo es una capa delgada de células densas, altamente queratinizadas de aproximadamente 10-15 micrómetros de grosor a lo largo de la mayor parte del cuerpo. Se cree que es el alto grado de queratinización dentro de estas células así como su empaquetamiento denso lo que crea en la mayor parte de los casos una barrera sustancialmente impermeable a la penetración de fármacos. Con muchos fármacos, la tasa de permeación a través de la piel es extremadamente baja sin el uso de algunos medios para potenciar la permeabilidad de la piel.

Para aumentar la tasa en la que penetra un fármaco a través de la piel, entonces se han seguido diversos enfoques, muchos de los cuales implican el uso de o bien un potenciador químico de la penetración o bien un potenciador físico de la penetración. La potenciación física de la permeación en la piel incluye, por ejemplo, técnicas electroforéticas tales como iontoforesis. También se ha investigado el uso de ultrasonidos (o "fonoforesis") como potenciador físico de la penetración. Los potenciadores químicos de la penetración son compuestos que se administran junto con el fármaco (o en algunos casos puede pretratarse la piel con un potenciador químico) para aumentar la permeabilidad del estrato córneo, y proporcionar de ese modo una penetración potenciada del fármaco a través de la piel. De manera ideal, tales potenciadores químicos de la penetración (o "potenciadores de la permeación", tal como se denominan los compuestos en el presente documento) son compuestos que son inocuos y sirven meramente para facilitar la difusión del fármaco a través del estrato córneo.

No obstante, sigue siendo limitado el número de fármacos que pueden administrarse de manera segura y eficaz a través de la piel, sin problemas concomitantes tales como irritación y sensibilización.

El documento US 2003/0100574 da a conocer el uso de composiciones tópicas que contienen las gonyautoxinas 1-5 para tratamientos terapéuticos y cosméticos. Las composiciones pueden contener un portador farmacéuticamente aceptable.

Existen varios enfoques para la administración de fármacos y otros compuestos por vía transdérmica. Por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 4.818.541, se dan a conocer sistemas transdérmicos para administrar fenilpropranolamina a la piel. Sin embargo, en la patente mencionada anteriormente, se observa que el flujo en la piel de (+-)-fenilpropranolamina (es decir, una mezcla de (-)-norefedrina y (+)-norefedrina) es de sólo 16 microg/cm²/h, aunque se encontró que el flujo en la piel de los enantiómeros individuales era mayor. Además, el método de la patente '541 requiere la neutralización del clorhidrato de fenilpropranolamina (es decir, la conversión en la base libre), la forma disponible comercialmente del fármaco, antes de su incorporación en un sistema de administración transdérmica de fármacos.

De manera similar, la patente estadounidense n.º 6.299.902 describe una eficacia y absorción transdérmica mejorada para un anestésico local. La preparación transdérmica contiene al menos un agente anestésico local y al menos dos agentes de disminución del punto de fusión. También se describe una composición líquida bifásica que contiene fases acuosa y de aceite, teniendo la fase de aceite una concentración relativamente alta de un agente anestésico local para potenciar la eficacia y absorción transdérmica cuando se incorpora en una preparación anestésica. Una preparación anestésica preferida incluye lidocaína o tetracaína, timol o mentol, y alcohol etílico o alcohol isopropílico.

Aunque se conocen muchos potenciadores químicos de la permeación, existe una necesidad continuada de formulaciones farmacéuticas transdérmicas específicas que incluyan potenciadores químicos de la permeación que sean altamente eficaces en el aumento de la tasa en la que un fármaco permea en la piel, y no dé como resultado daño, irritación, sensibilización de la piel, o similar.

Sumario de la invención

Según los objetos de la invención, la invención se refiere al uso según la reivindicación 1.

Descripción detallada de la invención

Según la presente invención, se ha encontrado que composiciones que comprenden determinadas ficotoxinas, pueden usarse para muchas aplicaciones cosméticas o clínicas, sin cirugía, y con ventajas con respecto a composiciones alternativas, tales como toxina botulínica A en las áreas de al menos: efectos secundarios, alergias, rechazo inmunitario o hematomas y el periodo de tiempo para que tenga efecto el tratamiento. Las composiciones y

los métodos de la presente invención pueden usarse para administrar la ficotoxina a una estructura subdérmica tal como un músculo subdérmico, una glándula sudorípara subdérmica o una neurona sensitiva subdérmica. Según la presente invención, puede producirse relajación muscular en menos de cinco minutos desde el momento de la penetración del principio activo a través de la piel.

5 Debe observarse que, tal como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un/o", "una" y "el/la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un agente farmacológicamente activo" incluye una mezcla de dos o más agentes activos, la referencia a "un potenciador" incluye mezclas de dos o más potenciadores, y similares.

10 Al describir y reivindicar la presente invención, se usará la siguiente terminología según las definiciones expuestas a continuación.

Tal como se usa en el presente documento, "una cantidad eficaz" es aquella cantidad suficiente para interferir en la transmisión neuronal bloqueando la liberación presináptica de al menos parte del neurotransmisor acetilcolina en las uniones neuromusculares, interfiriendo así en la transmisión, paralizando el músculo e impidiendo que se contraiga, o produciendo una relajación de músculos contraídos.

15 Las cantidades se facilitan en unidades de actividad. Una unidad de actividad corresponde a una cantidad de la composición de la invención necesaria para bloquear las contracciones musculares del bíceps femoral de una pata de ratón de la variedad BALB-C o CF1 albino de 20 gramos durante de 1,5 a 2,0 horas. La toxina se inyecta por vía intramuscular en el bíceps femoral de la pata derecha del ratón en un volumen de 0,5 ml. Se usa la pata izquierda como control.

20 Para medir la cantidad de toxina usada en cada dosis, puede realizarse un análisis mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) con detección de fluorescencia en línea (HPLC-FLD). Este método permite la medición de la masa de cada toxina en cualquier mezcla, extracto o formulación farmacéutica.

25 Los términos "tratar" y "tratamiento" tal como se usan en el presente documento se refieren a la reducción de la intensidad y/o frecuencia de los síntomas, la eliminación de los síntomas y/o la causa subyacente, la prevención de la aparición de los síntomas y/o su causa subyacente, y la mejora o la reparación del daño. Por tanto, el presente método de "tratar" un paciente, tal como se usa el término en el presente documento, engloba tanto la prevención de uno o más síntomas o causas subyacentes en un individuo predispuesto, así como el tratamiento de uno o más síntomas o causas subyacentes en un individuo clínicamente sintomático.

30 Los términos "activo", "agente activo", "fármaco" y "agente farmacológicamente activo" se usan de manera intercambiable en el presente documento para referirse a un material o compuesto químico que induce un efecto deseado, e incluyen agentes que son terapéuticamente eficaces, profilácticamente eficaces o cosméticamente eficaces. También están incluidos los derivados, metabolitos y análogos de esos compuestos o clases de compuestos mencionados específicamente que también inducen el efecto deseado.

35 Por cantidad "terapéuticamente eficaz" quiere decirse una cantidad no tóxica pero suficiente de un agente activo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

40 Por administración "transdérmica" de fármacos o "administración tópica" quiere decirse la administración de un fármaco a la superficie de la piel de un individuo de modo que el fármaco pase a través del tejido de la piel. Los términos "transdérmica" y "tópica" pretenden incluir administración "transmucosa" de fármacos, es decir, administración de un fármaco a la superficie mucosa (por ejemplo, sublingual, bucal, vaginal, rectal) de un individuo de modo que el fármaco pase a través del tejido mucoso. La administración transdérmica o administración tópica puede dar como resultado la administración al interior de, por ejemplo, el torrente sanguíneo del individuo, produciendo de ese modo un efecto sistémico, o puede dar como resultado la administración a, por ejemplo, un músculo o una neurona, proporcionando de ese modo un efecto localizado. A menos que se establezca o esté implícito de otro modo, los términos "administración tópica de fármacos" y "administración transdérmica de fármacos" se usan de manera intercambiable.

45 El término "superficie corporal" se usa para referirse al tejido mucoso o de la piel.

"Área predeterminada" del tejido mucoso o de la piel, se refiere a un área del tejido mucoso o de la piel a través de la que se suministra un agente activo, y pretende definir un área de tejido mucoso o de la piel vivo ininterrumpido intacto. Esa área estará habitualmente en el intervalo de aproximadamente 5 cm² a aproximadamente 200 cm², más habitualmente en el intervalo de aproximadamente 100 cm², preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 20 cm² a aproximadamente 60 cm². Sin embargo, los expertos en la técnica de la administración de fármacos apreciarán que el área del tejido mucoso o de la piel a través de la que se administra el fármaco puede variar significativamente, dependiendo de factores tales como el tratamiento deseado, si se emplea

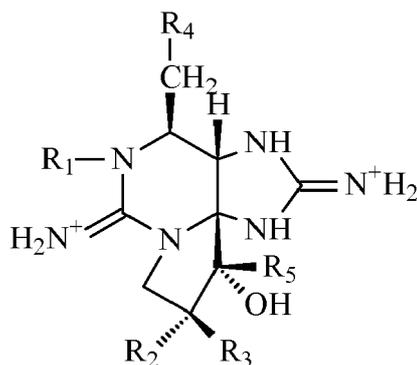
un dispositivo de administración, la dosis, el tamaño del área de tratamiento, y otros factores.

5 “Potenciación de la penetración” o “potenciación de la permeación” tal como se usan en el presente documento se refieren a un aumento en la tasa en la que permea el agente activo a través de la piel o membrana mucosa, con relación a la penetración del mismo agente activo cuando se aplica solo (es decir, el “flujo” del agente a través de la superficie corporal). La permeación potenciada efectuada a través del uso de tales potenciadores puede observarse midiendo la tasa de difusión de fármaco a través de la piel animal o humana usando, por ejemplo, un aparato de difusión de Franz tal como se conoce en la técnica.

10 Una “cantidad eficaz de un potenciador de la permeación” se refiere a una cantidad no tóxica del potenciador o tratamiento de potenciación de la penetración, que es suficiente para proporcionar el aumento deseado de la tasa de penetración. Los potenciadores de la permeación también pueden influir en la profundidad de penetración, la tasa de administración y la cantidad de fármaco administrada.

15 “Portadores” o “vehículos” tal como se usan en el presente documento se refieren a materiales portadores adecuados para la administración transdérmica o tópica de fármacos. Los portadores y vehículos útiles en el presente documento incluyen cualquiera de tales materiales conocidos en la técnica que no son tóxicos en las cantidades usadas, y no interaccionan con otros componentes de la composición de manera perjudicial.

Las composiciones de la invención comprenden una cantidad eficaz de una mezcla de gonyautoxina 2 y gonyautoxina 3 seleccionadas de las gonyautoxinas (a continuación en el presente documento “GTX”) tal como se exponen en la fórmula I y en la tabla a continuación.



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Gonyautoxina 1	-OH	-H	-OSO ₃ ⁻	-OCONH ₂	-OH
Gonyautoxina 2	-H	-H	-OSO ₃ ⁻	-OCONH ₂	-OH
Gonyautoxina 3	-H	-OSO ₃ ⁻	-OSO ₃ ⁻	-OCONH ₂	-OH
Gonyautoxina 4	-OH	-OSO ₃ ⁻	-H	-OCONH ₂	-OH
Gonyautoxina 5	-H	-H	-H	-OCONHSO ₃ ⁻	-OH
Saxitoxina	-H	-H	-H	-OCONH ₂	-OH
Neosaxitoxina	-OH	-H	-H	-OCONH ₂	-OH
Descarbamoilsaxitoxina	-OH	-H	-H	-OH	-OH

20 Las composiciones de la presente invención incluyen una mezcla de GTX-2 y GTX-3. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en saxitoxina (STX), neosaxitoxina y descarbamoilsaxitoxina en combinación con una mezcla de las GTX 2-3.

25 La mezcla de GTX 2 y GTX 3 puede contener opcionalmente una o ambas de GTX 1 y GTX 5. En mezclas de GTX 2 y GTX 3, se prefiere una razón en peso de GTX 2/GTX 3 de aproximadamente 2:1.

En una realización de la invención, la mezcla de GTX-2 y GTX-3 de la invención se usa en combinación con una cantidad eficaz de toxina botulínica A. En esta realización, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una cantidad eficaz de toxina botulínica A y una cantidad eficaz de la mezcla de GTX-2 y GTX-3 de la invención.

30 La presente invención incluye el uso de toxinas obtenidas o procesadas mediante cultivo bacteriano, extracción de toxina, concentración, conservación, liofilización y/o reconstitución.

5 Generalmente, las composiciones farmacéuticas de la invención se aplican localmente en forma de una preparación para la aplicación a la piel. Para formar una preparación de este tipo, una cantidad eficaz de la ficotoxina de la invención se añade a un portador farmacológicamente aceptable. En comparación con la toxina botulínica A, las preparaciones que emplean un compuesto de fórmula I son normalmente más estables que la toxina botulínica A a temperatura ambiente, generalmente no requieren refrigeración, generalmente pueden esterilizarse, se espera que sean sustancialmente no alergénicas puesto que no se basan en péptidos, habitualmente actúan sustancialmente de manera inmediata y, en muchos casos, pueden aplicarse repetidamente sin efectos secundarios adversos significativos.

10 Sin desear limitarse por la teoría, cuando se aplican localmente, estos compuestos parecen llevar a cabo su acción antiespasmódica bloqueando la propagación del impulso nervioso, o la transmisión neuronal, mediante la unión de manera reversible al único receptor molecular biológico, es decir el canal de sodio regulado por voltaje, presente en todas las neuronas y células excitables. Mediante la unión a este canal, no hay entrada de sodio a la célula neuronal; no se produce despolarización y, por tanto, se detiene la propagación del impulso. Este mecanismo de acción bloquea la liberación presináptica del neurotransmisor acetilcolina en las uniones neuromusculares, interfiriendo por tanto en la transmisión neuromuscular, paralizando el músculo e impidiendo que se contraiga, o produciendo una relajación de músculos contraídos por problemas patológicos. Este mecanismo es particularmente eficaz para fines cosméticos, ya que puede usarse para interferir selectivamente en determinados músculos faciales, concretamente, aquéllos asociados con y responsables de la formación de arrugas, produciendo por tanto un efecto buscado de rejuvenecimiento facial.

20 Las preparaciones farmacéuticas de la invención se aplican localmente en las proximidades del músculo que va a paralizarse o impedirse que se contraiga. La aplicación transdérmica debe ser en cantidades suficientes como para proporcionar desde 1-1000 unidades de actividad al músculo. El efecto es evidente de inmediato, produciéndose generalmente en el plazo de un máximo de 30 segundos a cinco minutos después de la penetración del compuesto activo a través de la piel. Generalmente, se logra el efecto máximo en el plazo de 15 minutos desde la penetración del compuesto activo a través de la piel. Su duración eficaz depende de la dosis administrada, el músculo en cuestión, así como del volumen y la composición específica administrada. Esto es un patrón para todas las aplicaciones y patologías clínicas.

Las composiciones y los métodos de la presente invención pueden usarse, por ejemplo, para la inflamación de las articulaciones y la disfunción de los nervios periféricos.

30 Esta invención no se limita a los sistemas de administración de fármacos, estructuras de dispositivo, potenciadores o portadores específicos, y como tal puede variar. También ha de entenderse que la terminología usada en el presente documento es para el fin de describir realizaciones particulares únicamente y no pretende ser limitante.

35 En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de una composición para la aplicación a la piel. La composición de la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación a la superficie corporal, y puede comprender, por ejemplo, una crema, loción, disolución, gel, pomada, pasta o similar, y/o puede prepararse de modo que contenga liposomas, micelas y/o microesferas. La composición puede aplicarse directamente a la superficie corporal o puede implicar el uso de un dispositivo de administración de fármacos. Por tanto, un depósito de formulación o fármaco puede ser acuoso, es decir, contener agua, o puede ser no acuoso y usarse en combinación con una cobertura oclusiva de modo que la humedad que se evapora de la superficie corporal se mantenga dentro de la formulación o el sistema transdérmico durante la administración de fármacos. Sin embargo, en algunos casos, por ejemplo, con un gel oclusivo, puede usarse una formulación no acuosa con o sin una capa oclusiva.

45 Las formulaciones adecuadas incluyen pomadas, cremas, geles, lociones, pastas, y similares. Tal como se conoce bien en la técnica de la formulación farmacéutica, las pomadas son preparaciones semisólidas que se basan normalmente en vaselina u otros derivados del petróleo. La base de pomada específica que va a usarse, tal como apreciarán los expertos en la técnica, es una que proporcione una administración óptima de fármacos, y, preferiblemente, proporcione las demás características deseadas también, por ejemplo, el carácter emoliente o similar. Como con otros portadores o vehículos, una base de pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante. Tal como se explica en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), en las páginas 1399-1404, las bases de pomada pueden agruparse en cuatro clases: bases oleaginosas; bases emulsionables; bases de emulsión; y bases solubles en agua. Las bases de pomada oleaginosas incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, grasas obtenidas de animales e hidrocarburos semisólidos obtenidos del petróleo. Las bases de pomada emulsionables, también conocidas como bases de pomada absorbentes, contienen poca cantidad o ninguna de agua e incluyen, por ejemplo, sulfato de hidroxistearina, lanolina anhidra y vaselina hidrófila. Las bases de pomada de emulsión son o bien emulsiones de agua en aceite (W/O) o bien emulsiones de aceite en agua (O/W), e incluyen, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Se preparan bases de pomada solubles en agua preferidas a partir de polietilenglicoles de peso molecular variable; de nuevo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy para más información.

Tal como se conoce también bien en la técnica, las cremas son líquidos viscosos o emulsiones semisólidas, o bien de aceite en agua o bien de agua en aceite. Las bases de crema se eliminan por lavado con agua, y contienen una fase de aceite, un emulsionante y una fase acuosa. La fase de aceite, también denominada la fase "interna", se compone generalmente de vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa habitualmente, aunque no necesariamente, supera a la fase de aceite en volumen, y contiene generalmente un humectante. El emulsionante en una formulación de crema es generalmente un surfactante no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

Tal como apreciarán los expertos que trabajan en el campo de la formulación farmacéutica, los geles son sistemas semisólidos, de tipo suspensión. Los geles monofásicos contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de manera sustancialmente uniforme por la totalidad del líquido portador, que normalmente es acuoso, pero también, preferiblemente, contienen un alcohol y, opcionalmente, un aceite. "Macromoléculas orgánicas" preferidas, es decir, agentes de gelificación, son polímeros reticulados de ácido acrílico tales como la familia de polímeros de los "carbómeros", por ejemplo, carboxipolialquilenos que pueden obtenerse comercialmente con la marca comercial Carbopol.RTM. También se prefieren polímeros hidrófilos tales como poli(óxidos de etileno), copolímeros de polioxi-etileno-polioxi-propileno y poli(alcohol vinílico); polímeros celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas tales como goma tragacanto y goma xantana; alginato de sodio; y gelatina. Para preparar un gel uniforme, pueden añadirse agentes de dispersión tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante puede dispersarse mediante trituración, mezclado mecánico o agitación, o combinaciones de los mismos.

Tal como se conoce en la técnica, las lociones son preparaciones que han de aplicarse a la superficie de la piel sin fricción, y son normalmente preparaciones líquidas o semilíquidas en las que están presentes partículas sólidas, incluyendo el agente activo, en una base de alcohol o agua. Las lociones son habitualmente suspensiones de sólidos, y preferiblemente, para el presente fin, comprenden una emulsión aceitosa líquida del tipo de aceite en agua. Las lociones son formulaciones preferidas en el presente documento para tratar grandes áreas corporales, debido a la facilidad de aplicación de una composición más fluida. Generalmente es necesario que la materia insoluble en una loción esté finamente dividida. Las lociones contendrán normalmente agentes de suspensión para producir mejores dispersiones así como compuestos útiles para localizar y mantener el agente activo en contacto con la piel, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, o similar.

Las pastas son formas de dosificación semisólidas en las que se suspende el agente activo en una base adecuada. Dependiendo de la naturaleza de la base, las pastas se dividen en pastas grasas o aquellas producidas a partir de geles acuosos monofásicos. La base en una pasta grasa es generalmente vaselina o vaselina hidrófila o similar. Las pastas producidas a partir de geles acuosos monofásicos incorporan generalmente carboximetilcelulosa o similar como base.

También pueden prepararse formulaciones con liposomas, micelas y microesferas. Los liposomas son vesículas microscópicas que tienen una pared lipídica que comprende una bicapa lipídica, y pueden usarse como sistemas de administración de fármacos en el presente documento también. Las preparaciones de liposomas para su uso en la presente invención incluyen preparaciones catiónicas (cargadas positivamente), aniónicas (cargadas negativamente) y neutras. Los liposomas catiónicos están fácilmente disponibles. Por ejemplo, están disponibles liposomas de N[1-2,3-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trietilamonio (DOTMA) con el nombre comercial Lipofectin™ (GEBCO BRL, Grand Island, N.Y.). De manera similar, están fácilmente disponibles liposomas aniónicos y neutros también, por ejemplo, de Avanti Polar Lipids (Birmingham, Ala.), o pueden prepararse fácilmente usando materiales fácilmente disponibles. Tales materiales incluyen fosfatidilcolina, colesterol, fosfatidiletanolamina, dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE), entre otros. Estos materiales también pueden mezclarse con DOTMA en razones apropiadas. Se conocen bien en la técnica métodos para producir liposomas usando estos materiales.

Se conocen en la técnica micelas que se componen de moléculas de surfactante dispuestas de modo que sus grupos de cabeza polares formen una envoltura esférica externa, mientras que las cadenas hidrocarbonadas hidrófobas se orientan hacia el centro de la esfera, formando un núcleo. Se forman micelas en una disolución acuosa que contiene surfactante a una concentración suficientemente alta de modo que resultan micelas de manera natural. Los surfactantes útiles para formar micelas incluyen, pero no se limitan a, laurato de potasio, octanosulfonato de sodio, decanosulfonato de sodio, dodecanosulfonato de sodio, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, bromuro de deciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de dodecilamonio, dodecil éter de polioxilo 8, dodecil éter de polioxilo 12, nonoxinol 10 y nonoxinol 30. Pueden usarse formulaciones de micelas junto con la presente invención o bien mediante incorporación en el depósito de un sistema de administración tópica o transdérmica, o bien en una formulación que va a aplicarse a la superficie corporal.

Pueden incorporarse microesferas, de manera similar, en las presentes formulaciones y sistemas de administración de fármacos. Como los liposomas y las micelas, las microesferas esencialmente encapsulan un fármaco o una formulación que contiene fármaco. Están formadas generalmente, aunque no necesariamente, por lípidos,

preferiblemente lípidos cargados tales como fosfolípidos. La preparación de microesferas lipídicas se conoce bien en la técnica y se describe en la bibliografía y los textos pertinentes.

5 Pueden incluirse diversos aditivos, conocidos por los expertos en la técnica, en las composiciones de la presente invención. Por ejemplo, pueden usarse disolventes, incluyendo alcohol, para facilitar la solubilización del agente activo. Otros aditivos opcionales incluyen opacificantes, antioxidantes, fragancia, colorante, agentes gelificantes, agentes espesantes, estabilizadores, y similares. También pueden añadirse otros agentes, tales como agentes antimicrobianos, para impedir que se estropee durante el almacenamiento, es decir, para inhibir el crecimiento de microbios tales como levaduras y mohos. Se seleccionan normalmente agentes antimicrobianos adecuados del grupo que consiste en los ésteres metílico y propílico del ácido de p-hidroxibenzoico (es decir, metil y propilparabeno), benzoato de sodio, ácido sórbico, imidurea, y combinaciones de los mismos.

15 La concentración del agente activo en la formulación puede variar en gran medida, y dependerá de una variedad de factores, incluyendo el estado que va a tratarse, el efecto deseado, la capacidad y velocidad del agente activo para llegar a su objetivo pretendido, y otros factores dentro de los conocimientos particulares del paciente y el médico. Las formulaciones preferidas contendrán normalmente una cantidad suficiente del agente activo como para administrar una dosis del orden de aproximadamente 1-5000 unidades del agente activo al sitio de tratamiento. Más preferiblemente, la dosis administrada es de aproximadamente 20-1000 unidades de actividad. Incluso más preferiblemente, la dosis administrada es de más de 32 unidades de actividad hasta 5000 unidades de actividad, o de más de 32 unidades de actividad hasta 1000 unidades de actividad, y lo más preferiblemente, la dosis administrada es de más de 40 unidades de actividad hasta 1000 unidades de actividad, incluso más preferiblemente, la dosis administrada es de aproximadamente 50-400 unidades de actividad, o de 75-200 unidades de actividad.

20 En otro aspecto, la invención se refiere a usos que incluyen medios para aumentar la tasa en la que el agente activo permea a través de la superficie corporal de un paciente, y/o la cantidad de material que permea a través de la superficie corporal de un paciente. El uso implica administrar el agente a un área predeterminada de la superficie corporal del paciente en combinación con un potenciador de la permeación y/o un tratamiento de potenciación de la permeación.

25 Una clase de potenciadores de la permeación adecuados son potenciadores químicos de la permeación, tales como un agente que libera hidróxido en una cantidad eficaz para potenciar el flujo del agente a través de la superficie corporal sin provocar daño a la misma, o en combinación con un tratamiento con ultrasonidos. Se describen otros potenciadores químicos de la permeación adecuados, por ejemplo, en W.R. Pfister y D.S. T. Hsieh, "Permeation Enhancers Compatible with Transdermal Drug Delivery Systems, Part I: Selection and Formulation Considerations", Pharm. Technol., septiembre de 1990, y W.R. Pfister y D.S.T. Hsieh, "Permeation Enhancers Compatible with Transdermal Drug Delivery Systems, Part II: System Design Considerations", Pharm. Technol., octubre de 1990. Los potenciadores químicos de la permeación a modo de ejemplo para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, aminos y amidas, tales como urea, aminoácidos, ésteres de aminoácido, Azone®, pirrolidonas, terpenos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, compuestos macrocíclicos, tensioactivos, sulfóxidos, transfersomas, vesículas de lecitina, etosomas, agua, surfactantes aniónicos, catiónicos y no iónicos, polioles y aceites esenciales.

30 Los compuestos específicos que pueden usarse para potenciar la permeabilidad a través de la piel incluyen: los sulfóxidos dimetilsulfóxido (DMSO) y decilmethylsulfóxido (C₁₀ MSO); éteres tales como monoetil éter de dietilenglicol (disponible comercialmente como Transcutol™) y monometil éter de dietilenglicol; surfactantes tales como laurato de sodio, laurilsulfato de sodio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, Poloxamer™ (231, 182, 184), Tween™ (20, 40, 60, 80) y lecitina (patente estadounidense n.º 4.783.450); las azacicloheptan-2-onas 1-sustituidas, particularmente 1-n-dodecilciclazacicloheptan-2-ona (disponible con el nombre comercial Azone™ de Nelson Research & Development Co., Irvine, Calif.; véanse las patentes estadounidenses n.ºs 3.989.816, 4.316.893, 4.405.616 y 4.557.934); alcoholes tales como etanol, propanol, octanol, alcohol bencílico, y similares; ácidos grasos tales como ácido láurico, ácido oleico y ácido valérico; ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, propionato de metilo, sesquioleato de sorbitano y oleato de etilo; polioles y ésteres de los mismos tales como propilenglicol, etilenglicol, glicerol, butanodiol, polietilenglicol y monolaurato de polietilenglicol (PEGML; véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 4.568.343); amidas y otros compuestos nitrogenados tales como urea, dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF), 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina; alcanonas y ácidos orgánicos, particularmente ácido salicílico y salicatos, ácido cítrico y ácido succínico. Percutaneous Penetration Enhancers, eds. Smith *et al.* (CRC Press, 1995) proporciona una excelente visión general del campo e información sobre antecedentes adicional sobre varios potenciadores químicos y físicos.

55 Los compuestos de GTX usados en la presente invención son normalmente moléculas pequeñas que tienen pesos moleculares relativamente bajos, son solubles en agua y tienen una carga positiva asociada con los compuestos y por tanto son catiónicos. De manera ideal, se lleva a cabo la penetración transdérmica usando moléculas pequeñas que son liposolubles y tienen una carga neutra. Por tanto, en el presente caso, puede ser deseable, en determinadas circunstancias, emplear potenciadores químicos de la permeación aniónicos y/o surfactantes aniónicos para mejorar

la administración transdérmica de los compuestos de GTX. Además, puesto que la liposolubilidad puede mejorar la administración transdérmica, puede ser deseable modificar químicamente los compuestos de GTX para cambiar su equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) y hacer que sean más liposolubles. Un ejemplo de una modificación de este tipo podría ser añadir una "cola" lipófila a la molécula de GTX, por ejemplo, uniendo una molécula grasa de cadena larga a la molécula de GTX de cualquier manera convencional adecuada.

Las GTX-2 y GTX-3 empleadas en la presente invención son compuestos no proteicos, de bajo peso molecular de entre 289 y 450 Dalton. Esto proporciona varias ventajas con respecto a las composiciones de la técnica anterior usadas para fines similares. En primer lugar, puesto que las ficotoxinas son de naturaleza no proteica, la probabilidad de reacciones alérgicas a las ficotoxinas es muy baja. En segundo lugar, el pequeño tamaño de las ficotoxinas hace que sean excelentes candidatos para la administración transdérmica. Además, las ficotoxinas de la presente invención son muy potentes, con relación a la toxina botulínica A, y por tanto pueden usarse menores cantidades para lograr efectos de mayor duración. Además, las ficotoxinas de la presente invención a menudo presentan un periodo de tiempo más corto hasta que se obtiene el efecto, en comparación con la toxina botulínica A. Además, el pequeño tamaño de las ficotoxinas les permite salir del organismo de manera relativamente rápida, reduciendo de ese modo el riesgo de efectos secundarios dañinos o la acumulación de toxina en el organismo.

Por tanto, el presente método de administración por vía transdérmica del agente activo puede variar, pero implica necesariamente la aplicación de una composición que contiene una 3,4-propinoperhidropurina tricíclica a un área predeterminada del tejido mucoso o de la piel durante un periodo de tiempo suficiente como para proporcionar un nivel en sangre o un nivel de penetración del fármaco eficaz. El método puede implicar la aplicación directa de la composición como pomada, gel, crema, o similar, o puede implicar el uso de un dispositivo de administración de fármacos tal como se enseña en la técnica, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.ºs 4.915.950, 4.906.463, 5.091.186 ó 5.246.705, o tal como se describe a continuación.

Sistemas de administración transdérmica

Un método alternativo y preferido para administrar una 3,4-propinoperhidropurina tricíclica por vía transdérmica implica el uso de un sistema de administración de fármacos, por ejemplo, un "parche" tópico o transdérmico, en el que el agente activo está contenido dentro de una estructura laminada que va a fijarse a la piel. En una estructura de este tipo, el agente activo está contenido en una capa, o "depósito", subyacente a una capa de respaldo superior. La estructura laminada puede contener un único depósito, o puede contener múltiples depósitos.

En una realización, el depósito comprende una matriz polimérica de un material adhesivo farmacéuticamente aceptable que sirve para fijar el sistema a la piel durante la administración de fármacos; normalmente, el material adhesivo es un adhesivo sensible a la presión (ASP) que es adecuado para el contacto con la piel a largo plazo, y que debe ser física y químicamente compatible con el agente activo, el agente que libera hidróxido, y cualquier portador, vehículo u otro aditivo que esté presente. Los ejemplos de materiales adhesivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: polietilenos; polisiloxanos; poliisobutilenos; poliacrilatos; poliacrilamidas; poliuretanos; copolímeros de etileno-acetato de vinilo plastificados; y cauchos adherentes tales como poliisobuteno, polibutadieno, copolímeros de poliestireno-isopreno, copolímeros de poliestireno-butadieno y neopreno (policloropreno). Adhesivos preferidos son los poliisobutilenos.

La capa de respaldo funciona como el elemento estructural primario del sistema transdérmico y dota al dispositivo de flexibilidad y, preferiblemente, oclusividad. El material usado para la capa de respaldo debe ser inerte y sin capacidad de absorción de fármaco, el agente que libera hidróxido o componentes de la formulación contenidos dentro del dispositivo. La capa de respaldo se compone preferiblemente de un material elastomérico flexible que sirve como cubierta protectora para impedir la pérdida de fármaco y/o vehículo mediante transmisión a través de la superficie superior del parche, y conferirá preferiblemente un grado de oclusividad al sistema, de manera que el área de la superficie corporal cubierta por el parche se hidrata durante el uso. El material usado para la capa de respaldo debe permitir que el dispositivo siga los contornos de la piel y se lleve puesto de manera cómoda en áreas de la piel tales como en articulaciones u otros puntos de flexión, que están sometidos normalmente a deformación mecánica con pequeña o ninguna probabilidad de que el dispositivo se suelte de la piel debido a diferencias en la flexibilidad o resiliencia de la piel y el dispositivo. Los materiales usados como capa de respaldo son o bien oclusivos o bien permeables, tal como se indicó anteriormente, aunque se prefieren capas de respaldo oclusivas, y se derivan generalmente de polímeros sintéticos (por ejemplo, poliéster, polietileno, polipropileno, poliuretano, poli(cloruro de vinilideno) y poliéster-amida), polímeros naturales (por ejemplo, materiales celulósicos) o materiales macroporosos tejidos y no tejidos.

Durante el almacenamiento y antes del uso, la estructura laminada incluye un revestimiento desprendible. Inmediatamente antes de su uso, se retira esta capa del dispositivo de modo que el sistema pueda fijarse a la piel. El revestimiento desprendible debe estar compuesto por un material impermeable al fármaco/vehículo, y es un elemento desechable que sirve sólo para proteger el dispositivo antes de la aplicación. Normalmente, el revestimiento desprendible está formado a partir de un material impermeable al agente farmacológicamente activo y el agente que libera hidróxido, y que se separa fácilmente del parche transdérmico antes de su uso.

En una realización alternativa, el depósito que contiene fármaco y el adhesivo en contacto con la piel están presentes como capas independientes y distintas, estando el adhesivo subyacente al depósito. En tal caso, el depósito puede ser una matriz polimérica tal como se describió anteriormente. Como alternativa, el depósito puede componerse de una formulación líquida o semisólida contenida en un compartimento cerrado o "cavidad", o puede ser un depósito de hidrogel, o puede adoptar alguna otra forma. Se prefieren particularmente los depósitos de hidrogel en el presente documento. Tal como apreciarán los expertos en la técnica, los hidrogeles son redes macromoleculares que absorben agua y, por tanto, se hinchan pero no se disuelven en agua. Es decir, los hidrogeles contienen grupos funcionales hidrófilos que proporcionar absorción de agua, pero los hidrogeles se componen de polímeros reticulados que dan lugar a insolubilidad en agua. Generalmente, entonces, los hidrogeles se componen de polímeros hidrófilos reticulados tales como un poliuretano, un poli(alcohol vinílico), un poli(ácido acrílico), un polioxietileno, una polivinilpirrolidona, un poli(metacrilato de hidroxietilo) (poli(HEMA)), o un copolímero o mezcla de los mismos. Polímeros hidrófilos particularmente preferidos son copolímeros de HEMA y polivinilpirrolidona.

También pueden estar presentes capas adicionales, por ejemplo, capas de material textil intermedias y/o membranas de control de la tasa, en cualquiera de estos sistemas de administración de fármacos. Pueden usarse capas de material textil para facilitar la fabricación del dispositivo, mientras que puede usarse una membrana de control de la tasa para controlar la tasa a la que permea un componente fuera del dispositivo. El componente puede ser un fármaco, un agente que libera hidróxido, un potenciador adicional, o algún otro componente contenido en el sistema de administración de fármacos.

Se incluirá en el sistema una membrana de control de la tasa, si está presente, en el lado de la piel de uno o más de los depósitos de fármaco. Los materiales usados para formar una membrana de este tipo se seleccionan para limitar el flujo de uno o más componentes contenidos en la formulación de fármaco. Los materiales representativos útiles para formar membranas de control de la tasa incluyen poliolefinas tales como polietileno y polipropileno, poliamidas, poliésteres, copolímero de etileno-etacrilato, copolímero de etileno-acetato de vinilo, copolímero de etileno-metilacetato de vinilo, copolímero de etileno-etilacetato de vinilo, copolímero de etileno-propilacetato de vinilo, poliisopreno, poliacrilonitrilo, copolímero de etileno-propileno.

Generalmente, la superficie subyacente del dispositivo transdérmico, es decir, el área en contacto con la piel, tiene un área en el intervalo de aproximadamente 5 cm^2 a 200 cm^2 , preferiblemente de 5 cm^2 a 100 cm^2 , más preferiblemente de 20 cm^2 a 60 cm^2 . Esa área variará, por supuesto, con la cantidad del fármaco que va a administrarse y el flujo del fármaco a través de la superficie corporal. Serán necesarios parches más grandes para albergar mayores cantidades de fármaco, mientras que pueden usarse parches más pequeños para cantidades pequeñas de fármaco y/o fármacos que muestran una tasa de permeación relativamente alta.

Tales sistemas de administración de fármacos pueden fabricarse usando técnicas de recubrimiento y laminación convencionales conocidas en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse sistemas de matriz de adhesivo mediante colada de un adhesivo en mezcla fluida, fármaco y vehículo sobre la capa de respaldo seguido por laminación del revestimiento desprendible. De manera similar, puede colarse la mezcla de adhesivo sobre el revestimiento desprendible, seguido por laminación del revestimiento desprendible. Alternativamente, el depósito de fármaco puede prepararse en ausencia de fármaco o excipiente, y entonces cargarse mediante "empapado" en una mezcla de fármaco/vehículo. En general, se fabrican sistemas transdérmicos útiles en la invención mediante evaporación de disolvente, colada de película, extrusión de masas fundidas, laminación de películas delgadas, troquelado, o similar. El agente que libera hidróxido se incorporará generalmente en el dispositivo durante la fabricación del parche en vez que de manera posterior a la preparación del dispositivo. Para agentes activos que se obtienen en forma de sal, se incorpora un potenciador que hace además de agente de neutralización en el dispositivo durante la fabricación del parche en vez que de manera posterior a la preparación del dispositivo. Por tanto, para sales de adición de ácido de la 3,4-propinoperhidropurina tricíclica, por ejemplo, la sal de clorhidrato de la 3,4-propinoperhidropurina tricíclica, un potenciador básico tal como un agente que libera hidróxido neutralizará el fármaco durante la fabricación del sistema transdérmico, dando como resultado un dispositivo de administración de fármacos final en el que el fármaco está presente en forma no ionizada, neutra, preferiblemente junto con un exceso del compuesto básico para que sirva como potenciador de la permeación.

En un sistema de administración preferido, se usa una cobertura de adhesivo que también sirve como capa de respaldo para el sistema de administración para sujetar mejor el parche a la superficie corporal. Esta cobertura está dimensionada de manera que se extiende más allá del depósito de fármaco de modo que el adhesivo en la cobertura entra en contacto con la superficie corporal. La cobertura es útil porque la capa de adhesivo/depósito de fármaco puede perder su adhesión unas cuantas horas después de la aplicación debido a hidratación. Mediante la incorporación de una cobertura de adhesivo de este tipo, el sistema de administración permanece en su lugar durante el periodo de tiempo requerido.

También pueden usarse otros tipos y configuraciones de sistemas de administración transdérmica de fármacos junto con el uso de la presente invención, es decir, el uso de un agente que libera hidróxido como potenciador de la permeación, tal como apreciarán los expertos en la técnica de la administración transdérmica de fármacos. Véase,

por ejemplo, Ghosh, *Transdermal and Topical Drug Administration Systems* (Interpharm Press, 1997), particularmente los capítulos 2 y 8. Además, pueden combinarse dos o más sistemas de administración transdérmica.

5 Una variación del parche transdérmico que puede usarse según la presente invención es el uso de dispositivos de administración transdérmica que administran una energía eléctrica de bajo nivel para transportar de manera activa los agentes activos a través de la piel intacta. En este caso, se fija un depósito de fármaco al paciente, de manera muy similar al parche transdérmico descrito anteriormente. El dispositivo incluye además electrodos y una fuente de alimentación para proporcionar energía eléctrica de bajo nivel. Este dispositivo también puede emplearse junto con las diversas características opcionales del sistema de administración de parche transdérmico descrito anteriormente.

10 El uso de energía eléctrica para la administración transdérmica proporciona la ventaja adicional de que el dispositivo puede usarse para permitir la dosificación a demanda del material proporcionando al paciente un botón u otro dispositivo de activación para activar la administración de energía eléctrica. Además, el dispositivo puede dotarse de un controlador que puede realizar varias funciones. Por ejemplo, el controlador puede usarse para limitar las cantidades y los periodos de tiempos en los que un paciente puede ejercitar el control de la dosificación a demanda.
15 Alternativamente, el controlador puede controlar todas las funciones de dosificación y no es necesario proporcionar una característica a demanda. En una alternativa adicional, el controlador puede combinarse con la característica a demanda para proporcionar un determinado nivel de dosificación mínima, pero permitir que el paciente aumente la dosificación, a demanda, si lo desea. De nuevo, puede programarse el controlador para impedir que el paciente supere una dosificación segura máxima a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado. Un ejemplo adecuado de un sistema de administración transdérmica de este tipo es la tecnología transdérmica E-TRANS® de Alza.

Otro sistema de administración transdérmica de fármacos que puede usarse en la presente invención es un parche de depósito de cristales (disponible de, por ejemplo, Avena Drug Delivery Systems) en el que al menos una parte del medicamento está presente en forma de cristales que pueden solubilizarse a lo largo del tiempo para proporcionar un suministro continuo del medicamento desde el parche. El sistema de depósito de cristales permite un parche transdérmico más pequeño debido a una sobresaturación del polímero adhesivo con medicamento hasta el punto en el que el medicamento forma cristales. Una mayor concentración de medicamento debido a la presencia tanto de cristales sólidos como de soluto también produce un suministro más constante de medicamento dentro del parche. El equilibrio del medicamento se desplaza a medida que se absorbe medicamento a través de la piel forzando la disolución de los cristales al soluto, manteniendo por tanto la máxima presentación de medicamento en el sitio de contacto así como permitiendo una absorción más uniforme de medicamento.
25

En otra realización de la presente invención, puede emplearse un método de potenciación física de la permeación transdérmica seleccionado de iontoforesis, fonoforesis, sonomacroporación, modulación térmica, modulación magnética y modulación mecánica, o bien solo o bien en combinación con otro potenciador físico o químico de la permeación. Pueden encontrarse ejemplos de la mayor parte de estos métodos, por ejemplo, en "Drug Permeation Enhancement, Theory and Applications", D.S.T. Hsieh, ed., Marcel Dekker, Nueva York, Nueva York (1994).
35

La iontoforesis puede administrar la toxina a un sitio subdérmico mediante el paso de una corriente eléctrica a través de un parche o el área de la piel que contiene una composición que comprende la toxina. En determinadas realizaciones, puede colocarse un electrodo sobre la superficie externa de un parche transdérmico o sobre la piel, y se coloca un electrodo de puesta a tierra en otro lugar. Se aplica corriente para provocar que la toxina penetre en la piel. La cantidad de corriente es normalmente de menos de 1 mA/cm² y preferiblemente se emplean de 0,3 a 0,7 mA/cm². Puesto que las diversas GTX tienen una carga de +1, esto facilita la penetración en la piel tanto en comparación con otras moléculas que tienen una carga de +2, por ejemplo, pero también mediante la aplicación de iontoforesis.
40

Métodos de potenciación de la permeación particularmente preferidos son fonoforesis y sonomacroporación. Estos métodos ofrecen varias ventajas incluyendo que se sortea la degradación gastrointestinal y el metabolismo hepático de primer paso que se encuentra en la administración oral de medicamentos, se mejora el cumplimiento del paciente puesto que es no invasivo, pueden eliminar la necesidad de usar potenciadores químicos de la permeación que pueden dañar la piel, pueden usarse para administrar los principios activos en forma iónica o no iónica, funcionan bien con portadores tanto acuosos como no acuosos, pueden administrar los agentes activos a tejidos subcutáneos profundos y estos métodos pueden usarse en combinación con otros sistemas de administración transdérmica tales como parches transdérmicos y/o potenciadores de la permeación. Se ha usado fonoforesis para administrar anestésicos locales, por ejemplo, en E.J. Novak, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, mayo, 231 (1964), y H.A.E. Benson, J.C. McElnay y R. Harland, *Int. J. Pharm.*, 44, 65 (1988). Se describen condiciones adecuadas para fonoforesis en, Y. Sun y J.C. Liu, "Transdermal Drug Delivery by Phonoporesis: Basics, Mechanisms, and Techniques of Application", capítulo 15, "Drug Permeation Enhancement Theory and Applications", D.S.T. Hsieh, Ed., Marcel Dekker, Nueva York, Nueva York (1994).
45
50
55

Si va a emplearse fonoforesis, la composición debe contener un agente de acoplamiento adecuado para la transferencia de energía acústica desde la superficie del transductor a un paciente. El agua es un agente de

acoplamiento preferido puesto que existe sólo una pequeña diferencia entre la impedancia acústica del agua y la del tejido blando. Alternativamente, pueden emplearse agentes de acoplamiento disponibles comercialmente, tales como geles tixotrópicos acuosos, glicerol y aceite mineral.

- 5 Al llevar a cabo la fonoforesis, pueden emplearse frecuencias de desde aproximadamente 10 kHz hasta aproximadamente 20 MHz. Más preferiblemente, se usan frecuencias de desde aproximadamente 1 MHz hasta aproximadamente 16 MHz. Los ultrasonidos pueden ser continuos o pulsados y la intensidad y duración del tratamiento puede determinarlas un experto en la técnica dependiendo del paciente y el nivel deseado de administración de fármacos requerida. Normalmente, se aplican intensidades de menos de aproximadamente 2 W/cm² en fonoforesis.
- 10 Alternativamente, puede emplearse sonomacroporación. Si se emplea sonomacroporación, normalmente se emplearán intensidades acústicas de más de 2 W/cm² hasta aproximadamente 40 W/cm² en combinación con frecuencias de aproximadamente 10-100 kHz, más preferiblemente de 20-80 kHz. La mayor utilidad de la sonomacroporación es para potenciar la permeación de moléculas más grandes que tienen pesos moleculares de aproximadamente 400-600 kDa.
- 15 Como con las formulaciones de la invención comentadas en la sección anterior, la composición que contiene la 3,4-propinoperhidropurina tricíclica dentro del/de los depósito(s) de fármaco del sistema laminado puede contener varios componentes. En algunos casos, el fármaco y el agente que libera hidróxido pueden administrarse "puros", es decir, en ausencia de líquido adicional. En la mayor parte de los casos, sin embargo, el fármaco se disolverá, dispersará o suspenderá en un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado, normalmente un disolvente o gel. Otros
- 20 componentes que pueden estar presentes incluyen conservantes, estabilizadores, surfactantes.

Utilidad y administración

- 25 Estas formulaciones y sistemas de administración son útiles para la administración transdérmica de una ficotoxina tal como una 3,4-propinoperhidropurina tricíclica para tratar cualquier estado, enfermedad o trastorno que responda a la administración de una 3,4-propinoperhidropurina tricíclica. Normalmente, las formulaciones y los sistemas de administración se usan para administrar una 3,4-propinoperhidropurina tricíclica como agente anestésico (es decir, para el alivio del dolor) o para disminuir las contracciones musculares. De la manera más común, los compuestos se usan como anestésico local o relajante muscular.

- 30 Por supuesto, la dosificación periódica administrada variará de un sujeto a otro y dependerá del trastorno o estado particular, la intensidad de los síntomas, la edad, el peso y el estado general del sujeto, y el criterio del médico que prescribe. Otros factores específicos para la administración transdérmica de fármacos incluyen la solubilidad y permeabilidad del portador y la capa de adhesivo en un sistema de administración de fármacos, si se usa uno, y el periodo de tiempo para que un dispositivo de este tipo se fije a la piel u otra superficie corporal. Generalmente, sin embargo, una dosificación periódica usando las presentes formulaciones y sistemas de administración será una
- 35 cantidad suficiente como para administrar 1-1000 unidades de actividad de la 3,4-propinoperhidropurina tricíclica al área de tratamiento, por dosis. Puede repetirse la dosificación en cualquier intervalo, dependiendo principalmente de factores tales como la dosificación inicial administrada, la duración deseada del tratamiento, el estado o trastorno que esté tratándose, el tipo de agente activo empleado, etc. Los expertos podrán determinar las dosificaciones periódicas apropiadas para un estado, trastorno o tratamiento dado, teniendo en cuenta estos y otros factores relevantes.

- 40 Se describen en el presente documento medios novedosos y altamente eficaces para administrar una 3,4-propinoperhidropurina tricíclica a través de la superficie corporal (el tejido mucoso o de la piel) de un ser humano o animal. Pueden obtenerse las ventajas de la presente invención, con relación al uso de toxina botulínica A, en la mayor eficacia y, por tanto, menor dosificación de las composiciones cuando se usan en la presente invención, con relación a la toxina botulínica A, el inicio relativamente inmediato de actividad que se logra mediante la presente
- 45 invención, y el hecho de que las presentes composiciones son más estables en almacenamiento y, por tanto, más adecuadas que las toxinas botulínicas A para formulaciones tópicas. Además, se cree que las composiciones usadas en la presente invención proporcionarán un aspecto más natural que el que se logra con la toxina botulínica A, cuando se usa, por ejemplo, como rejuvenecedor facial. Por tanto, la invención representa un importante avance en el campo de la administración transdérmica de fármacos.

- 50 La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique de otro modo, técnicas convencionales de de formulación de fármacos, particularmente formulación tópica de fármacos, que están dentro de los conocimientos de la técnica. Tales técnicas se explican en detalle en la bibliografía. Véanse Remington: The Science and Practice of Pharmacy, citado anteriormente, así como Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9^a Ed. (Nueva York: McGraw-Hill, 1996).

- 55 Ha de entenderse que aunque se ha descrito la invención junto con las realizaciones preferidas específicas de la

misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención. Otros aspectos, ventajas y modificaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica a la que pertenece la invención.

Ejemplos 2-4 - Cremas para administración tópica

Crema n.º 1	
Componente	% p/p
Agua hasta	100,00
Propilenglicol	5,00
Monoestearato de glicerol	4,50
Escualeno	4,50
Dicaprilato / caprato de propilenglicol	4,00
Ciclometicona	3,00
Lactato de cetilo	2,50
DMDM-hidantoína (y) butilcarbamato de yodopropinilo	0,15
Estearato de glicerilo / estearato de PEG 100	0,80
Crospolímero de PVM / MA decadieno	0,25
Trietanolamina	0,16
Alfa-tocoferol (y) palmitato de ascorbilo (y) lecitina (y) estearato de glicerilo (y) oleato de glicerilo (y) ácido cítrico	0,05
EDTA de disodio	0,02
Toxinas GTX2/GTX3	0,01-0,0001

Crema n.º 2	
Componente	% p/p
Agua hasta	100,00
Metacrilato de poliglicerilo	5,00
Poliisobuteno hidrogenado	5,00
Propilenglicol	5,00
Dicaprilato / caprato de propilenglicol	4,00
Alcohol cetílico	3,00
Ciclometicona	2,00
Diazolidinil-urea (y) metilparabeno (y) propilparabeno (y) propilenglicol	1,00
Alcohol cetearílico (y) Ceteareth 20	0,70
Dioleato de metilglucosa	0,50
Trietanolamina	0,28
Alfa-tocoferol (y) palmitato de ascorbilo (y) lecitina (y) estearato de glicerilo (y) oleato de glicerilo (y) ácido cítrico	0,05
EDTA de disodio	0,02
Toxinas GTX2/GTX3	0,01-0,0001

5

Crema n.º 3	
Componente	% p/p
Agua hasta	100,00
Diestearato de glicerilo (y) estearato de PEG-150 (y) estearato de glicerilo (y) alcohol cetearílico (y) alcohol cetílico (y) ácido esterárico	5,30
Glicerina	2,00
Carbonato de dicaprililo	2,00
Diazolidinil-urea (y) butilcarbamato de yodopropinilo	1,00
Dimeticona	0,50
Poliacrilato de sodio	0,35
Alcohol cetílico	0,30
Alfa-tocoferol (y) palmitato de ascorbilo (y) lecitina (y) estearato de glicerilo (y) oleato de glicerilo (y) ácido cítrico	0,05
Trietanolamina	0,50
EDTA de disodio	0,02
Toxinas GTX2/GTX3	0,01-0,0001

Ejemplo 5 - Pomada

Vaselina	75,000% p/p
Sesquioleato de sorbitano	10,000% p/p
Cera blanca	10,000% p/p

Toxinas GTX2/GTX3
Agua

0,01 - 0,0001%
hasta el 100%

Fin de los componentes:

Vaselina: base de pomada emoliente

Sesquioleato de sorbitano: emulsionante, potenciador de la penetración

Cera blanca: espesante, estabilizador

5 Procedimiento de combinación:

Fundir la vaselina, el sesquioleato de sorbitano y la cera blanca a 60°C y mezclar hasta que sea uniforme. Incorporar lentamente la disolución acuosa de toxina y continuar mezclando hasta que solidifique la pomada.

Ejemplo 6 (para fines de referencia)

10 Se aplicó una formulación de crema que contenía una mezcla de GTX2/GTX3 a la frente (líneas glabellares o de ceño fruncido) y alrededor de los ojos (patas de gallo) de un voluntario adulto sano. Después de la aplicación, se trató el área durante 30 segundos con un sonicador portátil (Beauty Care System, modelo JS-2000, Annapolis, MD. EE.UU.) para acelerar la absorción transdérmica. La aplicación de la crema indujo una reducción de arrugas que duró más de 24 horas.

Ejemplo 7 (para fines de referencia)

15 Se han administrado dosis de 200 unidades hasta 5.000 unidades de una mezcla de GTX 2 y GTX 3, tal como se emplea en el ejemplo 2, mediante inyección en el esfínter anal interno, en voluntarios normales. Estas dosis se toleraron bien, sin efectos secundarios adversos o negativos. Los voluntarios siguieron estando sanos durante y después de la inyección local de esta cantidad relativamente grande de toxinas.

Ejemplo 8 (para fines de referencia)

20 Una unidad de actividad corresponde a una cantidad de la composición de la invención necesaria para bloquear las contracciones musculares del bíceps femoral de una pata de ratón de variedad CF1 albino de 20 gramos durante de 1,5 a 2,0 horas. Se inyectó la toxina por vía intramuscular en el bíceps femoral de la pata derecha del ratón en un volumen de 0,5 ml. Se usa la pata izquierda como control. Esto se realizó en tres ratones y se sometió a prueba el efecto paralizante cada 30 minutos durante las dos primeras horas, y luego cada 2, 4, 8 horas y durante la noche.
25 Dependiendo de la dosis inyectada, el efecto paralizante puede durar 24 horas o más. Este ejemplo confirma la naturaleza reversible del efecto de las toxinas de la presente invención y demuestra que la duración del efecto puede controlarse variando la dosificación de las toxinas.

30 Ha de entenderse que aunque se ha descrito la invención junto con las realizaciones preferidas específicas de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención. Otros aspectos, ventajas y modificaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica a la que pertenece la invención.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla de GTX-2 y GTX-3 para la fabricación de un medicamento adaptado para la administración tópica o transdérmica a un paciente para el tratamiento de inflamación de las articulaciones o disfunción de los nervios periféricos.
- 5 2. Uso según la reivindicación 1, en el que dicho medicamento está adaptado para la administración transdérmica mediante un método que incluye al menos una etapa de administración transdérmica seleccionada del grupo que consiste en: iontoforesis, fonoforesis, sonomacroporación, modulación térmica, modulación magnética y modulación mecánica.
3. Uso según la reivindicación 2, en el que la etapa de administración transdérmica incluye iontoforesis.
- 10 4. Uso según la reivindicación 2, en el que la etapa de administración transdérmica incluye fonoforesis.
5. Uso según la reivindicación 2, en el que la etapa de administración transdérmica incluye sonomacroporación.
6. Uso según la reivindicación 2, en el que la etapa de administración transdérmica incluye modulación térmica.
7. Uso según la reivindicación 2, en el que la etapa de administración transdérmica incluye modulación magnética.
8. Uso según la reivindicación 2, en el que la etapa de administración transdérmica incluye modulación mecánica.
- 15 9. Uso según la reivindicación 2, en el que la administración transdérmica incluye al menos dos etapas de administración transdérmica diferentes.
10. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz comprende desde 1 hasta 5000 unidades de actividad.
- 20 11. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz comprende desde 10 hasta 1000 unidades de actividad.
12. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz comprende desde 40 hasta 1000 unidades de actividad.
13. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que la composición comprende además un potenciador de la penetración.
- 25 14. Uso según la reivindicación 13, en el que el potenciador de la penetración se selecciona de alcoholes, aminas y amidas, tales como urea, aminoácidos, ésteres de aminoácido, Azone®, pirrolidonas, terpenos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, compuestos macrocíclicos, tensioactivos, sulfóxidos, liposomas, transfersomas, vesículas de lecitina, etosomas, agua, surfactantes aniónicos, catiónicos y no iónicos, polioles y aceites esenciales.
- 30 15. Uso según la reivindicación 13, en el que el potenciador de la penetración se selecciona de dimetilsulfóxido, decilmethylsulfóxido, monoetil éter de dietilenglicol, monometil éter de dietilenglicol, laurato de sodio, laurilsulfato de sodio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, lecitina, 1-n-dodecilociclazacicloheptan-2-ona, etanol, propanol, octanol, alcohol bencílico, ácido láurico, ácido oleico, ácido valérico, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, propionato de metilo, sesquioleato de sorbitano, oleato de etilo, propilenglicol, etilenglicol, glicerol, butanodiol, polietilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, urea, dimetilacetamida, dimetilformamida, 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ácido salicílico y salicilatos, ácido cítrico y ácido succínico.
- 35 16. Uso según la reivindicación 1, en el que el potenciador de la penetración es sesquioleato de sorbitano.
17. Uso según la reivindicación 1, en el que la composición comprende desde el 0,0001% hasta el 0,01% en peso de dicha mezcla, basado en el peso total de la composición.
- 40 18. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que dicha administración es tópica.
19. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que dicha administración es transdérmica.